

BEST AVAILABLE COPY

N-acyl L-aminoacid prodn. - by asymmetric hydrogenation of 2-acylamino-acrylic acid derivs. using supported chiral rhodium complex catalyst

Patent Assignee: AKAD WISSENSCHAFTEN DDR

Inventors: BURNELEIT H; CAPKA M; SELKE R

Patent Family							
Patent Number	Kind	Date	Application Number	Kind	Date	Week	Type
DD 280527	A	19900711	DD 326689	A	19890317	199049	B

Priority Applications (Number Kind Date): DD 326689 A (19890317)

Abstract:

DD 280527 A

Prodn of N-acyl L-amino acid derivs of formula (I) is effected by asymmetric hydrogenation of a soln or suspension of a 2-acylamino-acrylic acid deriv of formula (II) at 0-60 deg C and 0.1-10 MPa in the presence of a supported catalyst. R1 = H or alkyl; R2 and R3 = H, alkyl or aryl. The catalyst is a chiral Rh complex of formula (III) immobilised on a non-swellable inorganic ion exchanger of formula T-X-C6H4-SO3Y (IV); Ar = aryl; R4 = alkyl, aralkyl, aryl, alkoxy, aralkoxy or aryloxy; R5 and R6 = H, or R5 + R6 = CR7R8; R7 = alkyl, aralkyl or aryl; R8 = H, alkyl, aralkyl or aryl; L is an olefin, diene, alcohol or solvent mol; k = 0-3; A is the anion of a weakly coordinating acid, eg BF4, ClO4, SO4H, PF6, Cl, R9COO or R9SO3; R9 = alkyl or aryl; T is an inorganic support; X is a linker chain; Y = H, Li, Na, K or N(R)4; R = H, alkyl, aralkyl or aryl.

USE/ADVANTAGE - (I) are useful as intermediates for L-amino acids, which are useful as pharmaceuticals (eg L-Dopa) or intermediates, eg for enalapril or the sweetener aspartame. Process gives (I) with high optical purity. The catalysts can be reused repeatedly without loss of enantioselectivity. (10pp Dwg.No.0/0)

Derwent World Patents Index

© 2006 Derwent Information Ltd. All rights reserved.

Dialog® File Number 351 Accession Number 8475220



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 280 527 A1

4(51) C 07 C 101/04
B 01 J 31/18
B 01 J 32/00

PATENTAMT der DDR

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP C 07 C / 326 689 4

(22) 17.03.89

(44) 11.07.90

(71) Akademie der Wissenschaften der DDR, Otto-Nuschke-Straße 22/23, Berlin, 1080, DD

(72) Selke, Rüdiger, Dr. sc. nat., DD; Burneleit, Heidi, DD; Capka, Martin, Dr. sc. nat., CS

(54) Verfahren zur Herstellung von (S)-Aminosäurederivaten

(55) (S)-Aminosäurederivat; asymmetrische Hydrierung;

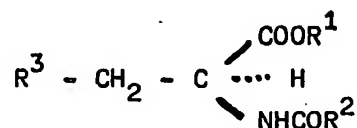
Rhodium(I)-kohlenhydratbis(phosphinigsäureester)-chelatkatalysator; Kationenaustauscher; Immobilisierung;

Enantioselektivität; Solvolyse komplexgebundener Liganden

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur enantioselektiven Herstellung von (S)-Aminosäurederivaten durch asymmetrische Hydrierung prochiraler Vorstufen in Gegenwart von immobilisierten kationischen Rhodium(I)-kohlenhydratbis(phosphinigsäureester)-chelatkatalysatoren. Durch die erfindungsgemäße Verwendung anorganischer Kationenaustauscher mit geeigneter Porosität und homöopolar gebundenen Arylsulfonsäuregruppen zur Immobilisierung der Rhodiumchelatkatalysatoren wird eine sehr hohe Aktivität erreicht, die durch Einsatz der Austauscher in einer mit geeigneten Alkali- oder Ammoniumionen vorbeladenen Form noch erheblich gesteigert werden kann. Die hohe Enantioselektivität der Katalysatoren kann im Spezialfall durch Solvolyse komplexgebundener Liganden am sauren Träger noch verbessert werden und erreicht 95% ee. Die erfindungsgemäß erhaltenen Aminosäurederivate dienen als Intermediate für Peptide und Pharmaka.

Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von (S)-Aminosäurederivaten der allgemeinen Formel I,



in der

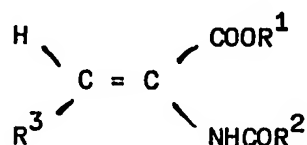
R^1 Wasserstoff oder einen Alkylrest,

R^2 Wasserstoff, einen Alkyl- oder Arylrest und

R^3 Wasserstoff, einen Alkyl- oder Arylrest

bedeuten,

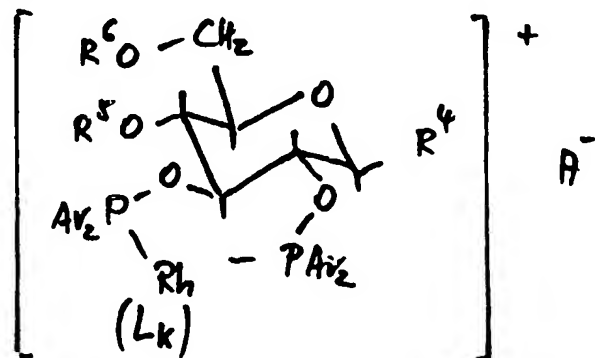
durch katalytisch asymmetrische Hydrierung einer Lösung oder Suspension von 2-N-Acylamino-acrylsäure-derivaten der allgemeinen Formel II,



in der

R^1 , R^2 und R^3 die obigen Bedeutungen haben, in Gegenwart kationischer chiraler

Rhodiumchelatkatalysatoren vom Kohlenhydratbis(phosphinigsäureester)-typ der allgemeinen Formel III,



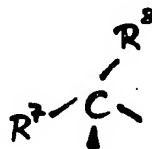
in der

Ar Aryl,

R^4 Alkyl, Aralkyl, Aryl, Alkoxy, Aralkoxy oder Aryloxy,

R^5 und R^6 entweder beide Wasserstoff

oder gemeinsam die Gruppierung



,wobei

R^7 Alkyl, Aralkyl oder Aryl und

R^8 Wasserstoff, Alkyl, Aralkyl oder Aryl ist,

L

k

A^-

Olefin, Diolefin, einen Alkohol oder ein Lösungsmittelmolekül, eine Zahl zwischen 0 und 3 sowie

das Anion einer schwach koordinierenden Säure wie

BF_4^- , ClO_4^- , SO_4H^- , PF_6^- , Cl^- , $\text{R}^9\text{-COO}^-$, $\text{R}^9\text{-SO}_3^-$,

wobei R^9 einen Alkyl- oder Arylrest darstellt,

bedeuten,
dadurch gekennzeichnet, daß die katalytisch asymmetrische Hydrierung mit dem Rhodiumchelatkatalysator III immobilisiert auf einem nicht quellbaren, anorganischen Kationenaustauscher der allgemeinen Formel IV,



IV

in der

T einen anorganischen Träger,

X eine verbindende Kette zwischen Trägeroberfläche und der Arylgruppe einer Arylsulfonsäure und

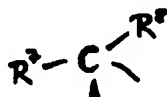
Y^+ ein Kation, welches H^+ , Li^+ , Na^+ , K^+ oder NR_4^+ ist, wobei R Wasserstoff, Alkyl, Aralkyl oder Aryl, gleich oder verschieden, sein kann,

bedeuten,

bei einem Druck von 0,1 bis 10 MPa im Temperaturbereich von 0 bis 60°C erfolgt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Träger T ein Kieselgel, ein Aluminosilikat oder ein poröses Glas ist.
3. Verfahren nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß die verbindende Kette X durch die Gruppierungen $-O-Si-$, $-O-Si-(CH_2)_2-$ oder vorzugsweise $-O-Si-(CH_2)_3-O-$ gebildet wird.
4. Verfahren nach Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß sich die im Kohlenhydratanteil freie Hydroxylgruppen tragenden Rhodiumchelatkatalysatoren der allgemeinen Formel III, in der R^5 und R^6 beide Wasserstoff darstellen, eerst aus einer Vorstufe der allgemeinen Formel III, in der R^5 und R^6

gemeinsam die Gruppierung



bedeuten, in Folge einer durch den sauren Träger

IV, in dem Y^+ ein Wasserstoffion bedeutet, in einem protischen Lösungsmittel katalysierten Solvolyse bilden und dann erst immobilisiert werden.

5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß als protisches Lösungsmittel Alkohole verwendet werden.
6. Verfahren nach Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß als Lösungsmittel für die asymmetrische Hydrierung Alkohole, vorzugsweise Methanol, zyklische Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan bzw. aromatische Kohlenwasserstoffe verwendet werden.
7. Verfahren nach Anspruch 1 bis 3 und 6, dadurch gekennzeichnet, daß bei Temperaturen von 25 bis 40°C hydriert wird.
8. Verfahren nach Anspruch 1 bis 3, 6 und 7, dadurch gekennzeichnet, daß die asymmetrische Hydrierung bei Normaldruck durchgeführt wird.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von N-Acyl-(S)- α -Aminosäurederivaten durch asymmetrische Hydrierung mittels immobilisierter chiraler Komplexkatalysatoren. Diese Derivate können leicht in bekannter Weise in (S)-Aminosäuren überführt werden. Letztere sind z. T. selbst wichtige Pharmaka wie (S)-Dopa oder als Peptidbausteine für Wirkstoffe wie z. B. das (S)-Alanin enthaltende Enalapril bzw. den (S)-Phenylalanin enthaltenden Süßstoff Aspartam von Bedeutung.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Es ist bekannt, daß Derivate des Alanins im weitesten Sinne, d. h. also auch Phenylalanin, Dopa und ähnliche Aminosäuren, in hohen optischen Ausbeuten nahezu enantiomerenrein aus prochiralen Vorstufen durch homogene katalytisch asymmetrische Hydrierung mit Komplexkatalysatoren, die chirale Liganden mit dreiwertigem Phosphor tragen, erhalten werden können (J. D. Morrison (Ed.), *Asymmetric Synthesis*, Vol. 5, Chiral Catalysis, Academic Press, Orlando 1985). Besonders bewährt haben sich wegen der guten Zugänglichkeit und der erzielbaren hohen optischen Ausbeuten bei hoher katalytischer Aktivität Kohlenhydratbisphosphoninsäureester als Liganden für Rhodium(I)-chelatkatalysatoren, wie sie zur Synthese von L-Dopa industrielle Anwendung finden (DD-B 1-140 036, DD-A 3-248 028). Den Nachteil der schwierigen Abtrennung von homogen gelösten Katalysator aus den Reaktionslösungen hat man vielfach durch Heterogenisierung des katalytisch wirksamen Systems zu überwinden versucht (DD-A 1-219 956, J. Mol. Catal. 33 [1985] 215; J. Chem. Soc., Chem. Commun. [1986] 1098; Chem. Pharm. Bull. 35 [1987] 1686; Übersicht: J. Heitfleiß, „Supported Asymmetric Hydrogenation Catalysts“ in L. Červený (Ed.),

Studies in Surface Sciences and Catalysis, Vol. 27, Elsevier, Amsterdam, 1986). Die bisher untersuchten trägerfixierten, chiralen Komplexkatalysatoren zeigten jedoch eine niedrige Aktivität und bei Mehrfacheinsatz eine sehr schnelle Aktivitäts- und Enantioselektivitätsabnahme. Auch bei Fixierung kationischer chiraler Rhodium(I)-kohlenhydratbis(phosphinigsäureester)-chelate auf organischen Kationenaustauschern (DD-A 1-240372), die schon zu Kontakten mit recht guter Konstanz der Enantioselektivität beim Mehrfacheinsatz geführt hatte, lagen die Aktivitäten mit einer TON < 0,2/min bei den praktisch interessierenden Substraten mit Molekulargewichten über 200 unter den Anforderungen, die für eine technische Anwendbarkeit gestellt werden müssen. Die TON (turn over number) ist die Umsatzzahl von mol Substrat pro mol Katalysator in der Zeiteinheit und sollte bei über 99%igem Umsatz größer sein als 1,0 pro Minute.

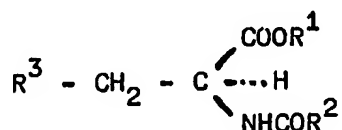
Ziel der Erfindung

Das Ziel der Erfindung ist die Entwicklung eines besonders ökonomischen Verfahrens zur Herstellung von (S)-Aminosäurederivaten in hoher optischer Reinheit durch katalytisch-asymmetrische Synthese, welches durch wiederholte Einsetzbarkeit eines ausreichend aktiven chiralen Katalysators ohne Einbuße seiner Enantioselektivität gekennzeichnet ist.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Die Aufgabe der Erfindung besteht darin, durch Verwendung immobilisierter, hoehenantioselektiver Katalysatoren von genügender Stabilität auf Trägern mit guter, auch für größere Substrate ausreichender Zugänglichkeit einen akzeptablen Mehrfacheinsatz des Katalysators für das Verfahren zur katalytisch asymmetrischen Hydrierung prochiraler Aminosäurevorstufen zu erreichen.

Die Aufgabe der Erfindung wird gelöst durch ein Verfahren zur Herstellung von (S)-Aminosäurederivaten der allgemeinen Formel I,



in der

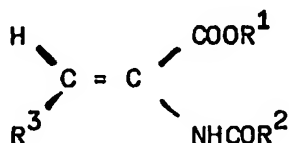
R¹ Wasserstoff oder einen Alkylrest,

R² Wasserstoff, einen Alkyl- oder Arylrest und

R³ Wasserstoff, einen Alkyl- oder Arylrest

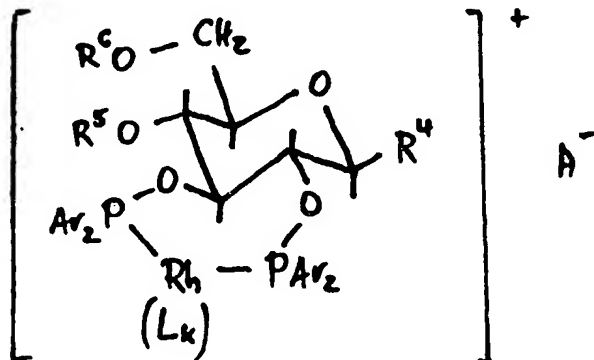
bedeuten,

durch katalytisch asymmetrische Hydrierung einer Lösung oder Suspension von 2-N-Acylamino-acrylsäure-derivaten der allgemeinen Formel II,



in der

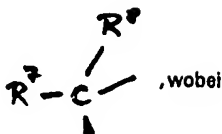
R¹, R² und R³ die obigen Bedeutungen haben, in Gegenwart kationischer chiraler Rhodiumchelatkatalysatoren vom Kohlenhydratbis(phosphinigsäureester)-typ der allgemeinen Formel III,



in der

Ar Aryl,
 R^4 Alkyl, Aralkyl, Aryl, Alkoxy, Aralkoxy oder Aryloxy,
 R^5 und R^6 entweder beide Wasserstoff

oder gemeinsam die Gruppierung



R^7 Alkyl, Aralkyl oder Aryl und
 R^8 Wasserstoff, Alkyl, Aralkyl oder Aryl ist
 L Olefin, Diolefin, einen Alkohol oder ein anderes Lösungsmittelmolekül,
 k eine Zahl zwischen 0 und 3 sowie
 A^- das Anion einer schwach koordinierenden Säure wie BF_4^- , ClO_4^- , SO_4H^- , PF_6^- , Cl^- , R^9-COO^- , $R^9-SO_3^-$,
 wobei R^9 einen Alkyl- oder Arylrest darstellt,

bedeuten,

indem erfindungsgemäß die katalytisch asymmetrische Hydrierung mit dem Rhodiumkatalysator III immobilisiert auf einem nicht quellbaren, anorganischen Kationenaustauscher der allgemeinen Formel IV,



IV

in der

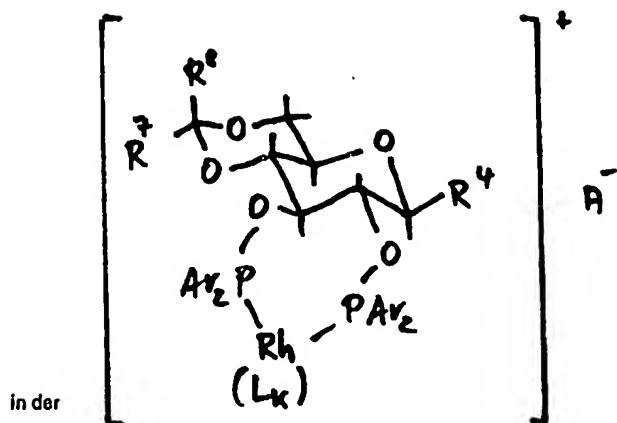
T einen anorganischen Träger,
 X eine verbleibende Kette zwischen Trägeroberfläche und der Arylgruppe einer Arylsulfonsäure und
 Y^+ ein Kation, welches H^+ , Li^+ , Na^+ , K^+ oder NR_4^+ ist,
 wobei R Wasserstoff, Alkyl, Aralkyl oder Aryl – gleich oder verschieden – sein kann,

bedeuten,

bei einem Druck von 0,1 bis 10 MPa im Temperaturbereich von 0 bis 60°C erfolgt.
 Dabei wird die notwendige Zugänglichkeit durch Verwendung anorganischer Träger T wie Silikagel, Alumosilikat oder poröses Glas, vorzugsweise Silikagel, erreicht, wenn man die folgenden physikalischen Kenngrößen einhält: Partikelgröße 0,03 bis 3 mm, vorzugsweise 0,1 bis 0,2 mm Durchmesser, Gesamtoberfläche 100 bis 1000 m²/g, mittlerer Porendurchmesser zwischen 3 und 100 nm.

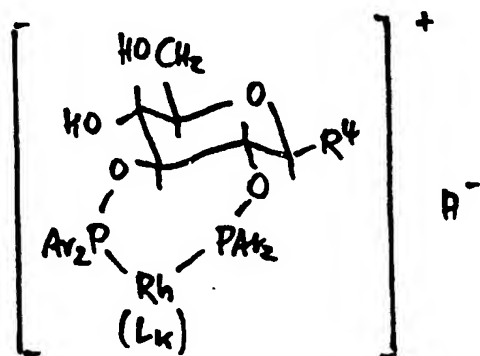
Der Träger T wird modifiziert als Sulfonsäure bzw. Sulfonat eingesetzt, wobei die Modifizierung in bekannter Weise durch Umsatz mit einem Phenylgruppen tragenden Silan eingeleitet wird (K. K. Unger: Porous Silica, Elsevier, Amsterdam 1979). Besonders vorteilhaft ist die Funktionalisierung mit Hilfe des 3-Phenoxypropyl-trichlorsilans (CS-UR 224 790 und 236 317 mit anschließender Sulfonierung (CS-UR 249 610), wobei Kationenaustauscher der Formel IV mit einer Kapazität von 0,2 bis 1,0 Milliäquivalent $-SO_3^-$ pro Gramm Träger für die Immobilisierung der Komplexe III bevorzugt Verwendung finden, obwohl es auch möglich ist, Träger mit Kapazitäten außerhalb dieses Intervalls zu benutzen.

Die Immobilisierung der in Substanz vorpräparierten oder in situ gebildeten, gelösten Komplexe der Formel III auf den modifizierten Träger der Formel IV erfolgt durch Ionenaustausch in Suspension unter Rühren im Verlauf von 10 bis 300 Minuten oder auf einer Säule, wobei die molaren Verhältnisse der Sulfonsäure- bzw. Sulfonatgruppen des modifizierten Trägers IV zum aufgetragenen Komplex III in weiten Grenzen von 3 bis 300, vorzugsweise von 25 bis 130, variiert werden können und der Überschuß an anionischen SO_3^- -Gruppen einer Auswaschung entgegenwirkt. Als Medium können Lösungsmittel von unterschiedlicher Polarität wie Alkohole, zyklische Ether oder aromatische Kohlenwasserstoffe Verwendung finden. Als chirale Chelatkatalysatoren III verwendet man einerseits die kationischen Rhodium(II)-komplexe von Kohlenhydratbisphosphinigsäureestern, geschützt in 4,6-Position durch Acetal- oder Ketalringe, wie sie in DD-B 1-140 036 sowie DD-A 3-248 028 beschrieben werden. Diese Komplexe der allgemeinen Formel V,



R¹ Alkyl, Aralkyl, Aryl, Alkoxy, Aralkoxy oder Aryloxy,
 Ar Aryl,
 R² Alkyl, Aralkyl oder Aryl,
 R³ Wasserstoff, Alkyl, Aralkyl oder Aryl,
 L Olefin, Diolefin, einen Alkohol oder ein anderes Lösungsmittelmolekül,
 k eine Zahl zwischen 0 und 3 sowie
 A⁻ das Anion einer schwach koordinierten Säure wie BF₄⁻, ClO₄⁻, SO₃H⁻, PF₆⁻, Cl⁻, R⁹-COO⁻, R⁹-SO₃⁻,
 wobei R⁹ einen Alkyl- oder Arylrest darstellt,

bedeuten,
 ziehen auf die modifizierten Träger IV in der neutralisierten Form, d.h. Y⁻ steht für Alkaliionen oder Ammoniumionen NR₄⁺ im weitesten Sinne, mit gleichen oder verschiedenen Resten R, wobei R Wasserstoff, Alkyl, Aralkyl oder Aryl bedeuten kann. Verwendet man jedoch die saure Form der modifizierten Träger IV (Y⁺ = H⁺) in protischen Lösungsmitteln wie Alkoholen, so erleiden die komplexgebundenen Chelatliganden am Acetalring in 4,6-Position der Kohlenhydrate eine zeitabhängige, protonenkatalysierte Solvolyse, wobei Chelate der allgemeinen Formel VI,



in der R¹, Ar, L, k und A⁻ die gleiche Bedeutung wie in Formel V haben, in immobilisierter Form entstehen, die in der Anwendung zur asymmetrischen Hydrierung der Dehydroaminosäuresubstrate II zum Teil, insbesondere bei den Substratestern der Formel II, über verbesserte Eigenschaften hinsichtlich der Aktivität und Enantioselektivität verfügen. Bei einem molaren Verhältnis von Sulfonsäuregruppen zu Rhodiumchelate von 25:1 ist bei Zimmertemperatur eine Solvolyse von 10 bis 300 Minuten ausreichend zur Erzielung der maximal erreichbaren Enantioselektivitäten. Diese im Kohlenhydratanteil Hydroxylgruppen tragenden, immobilisierten Komplexkatalysatoren lassen sich andererseits auch vorteilhaft in der auf direktem Wege durch Trägerfixierung von analogen vorpräparierten, löslichen Rhodiumkomplexen der Formel VI auf Träger IV hergestellten Form zur asymmetrischen Hydrierung der 2-N-Acylamino-acrylsäurederivate der Formel II verwenden, wobei das Kation Y⁺ des Trägers IV dann außer H⁺ auch ein Alkaliion oder ein Ammoniumion NR₄⁺ im weitesten Sinne mit gleichen oder verschiedenen Resten R sein kann. Das vorgestellte Verfahren zur Herstellung von (S)-Aminosäurederivaten in hoher optischer Reinheit durch die erfindungsgemäße Verwendung von chiralen Rhodium(I)-chelatkatalysatoren der Formel III ionisch fixiert auf modifizierten Trägern anorganischer Herkunft mit SO₃⁻-Gruppen weist gegenüber früheren Verfahren mit heterogenisiertem Hydrierkatalysator folgende Vorteile auf:

- die erheblich bessere Zugänglichkeit der katalytisch aktiven Zentren für die Substratmoleküle drückt sich in deutlich verbesserten Umsatzzahlen aus (TON > 1,0 bis zu 10/min). Das ist vor allem für Dehydroaminosäurederivate mit Molgewichten von über 200 von erheblicher Bedeutung;
- der Rhodiumverlust kann mit 1 bis 2% pro Katalysezyklus gering gehalten werden;

- es lassen sich Hydrierungen in Lösungsmitteln unterschiedlicher Polarität mit gleichem Erfolg durchführen, da die Zugänglichkeit der katalytisch aktiven Zentren nicht durch Quellprozesse, sondern durch geeignete Auswahl der Porosität der verwendeten Träger ermöglicht wird;
- die hohe Enantioselektivität von 94 bis 96% ee bleibt auch bei vielfach wiederholtem Katalysatoreinsatz konstant, was für eine recht hohe Stabilität der chiralen Kationen spricht.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

Kommerzielles Kieselgel von Laboratorní přístroje Prague, ČSSR, mit Teilchengrößen von 0,055 bis 0,065 mm Durchmesser und einer Porenverteilung von:

Porendurchmesser	spezifische Oberfläche	spezifisches Volumen
> 20 nm	7,0 m ² /g	0,51 cm ³ /g
> 10 nm	25 m ² /g	0,57 cm ³ /g
> 5 nm	90 m ² /g	0,68 cm ³ /g

mit 3-Phenoxypropyltrichlorsilan funktionalisiert nach CS-UR 236317 und danach sulfoniert mit Schwefelsäure nach CS-UR 249610, welches eine Kapazität von 0,58 meq -SO₃H/g Träger aufweist, wird unter anaeroben Bedingungen mit einem chiralen Rhodiumkomplex beladen. Dazu werden 300 mg des Sulfonsäuregruppen tragenden Kieselgels zu einer unter Zusatz von 10,1 mg (0,01 mmol) [Rhodium (phenyl-4,6,6-O-(R)-benzyliden-2,3-O-bis (diphenylphosphino) -β-D-glucopyranosid) ((Z,Z)-cycloocta-1,5-dien)]-tetrafluoroborat bei 25°C unter Normaldruck durchhydrierten Lösung von 143 mg (1 mmol) 2-N-Acetylaminocrotylsäuremethylester in 15 ml Methanol gegeben, wobei nach einstündigem Rühren unter Argon 95,1% der Gesamtrhodiummenge als Komplex auf dem Träger fixiert sind. Durch Dekantieren und dreimaliges Waschen mit je 5 ml Methanol wird der immobilisierte Katalysator gereinigt und nun zur Hydrierung von 143 mg (1 mmol) 2-N-Acetylaminocrotylsäuremethylester in 15 ml Methanol bei 25°C unter Normaldruck verwendet, wobei bei einer Halbwertszeit von 2 min innerhalb von 10 min völliger Umsatz zu (S)-N-Acetylalaninmethylester mit einem Enantiomerenüberschuß von 94,6 ± 0,5% ee erfolgt, was durch gaschromatographische Enantiomerenbestimmung ermittelt wird. Zur erneuten Verwendung wird vom Katalysator abgetrennt, dieser dreimal mit je 5 ml Methanol gewaschen und dann für die nächste Hydrierung eingesetzt. Die mit den Waschlösungen vereinte Hydrierlösung wird für die Bestimmung des ausgewaschenen Rhodiumanteils von 1,4% angewendet. Es ergeben sich folgende Werte beim Mehrfacheinsatz des Katalysators:

Einsatz	Halbwertszeit t/2 min	% ee (S)	Rhodiumverlust %
1	2	94,6	4,3
2	2,5	94,4	
3	2,5	95,2	
4	2,5	94,7	
5	4	94,6	5,5
6	5	94,6	
7	5	94,5	
8	6	95,0	
9	7	94,9	5,9
10	10	94,8	
11	15	94,9	
12	16	94,5	
Ø		94,7 ± 0,3	Σ 15,7%

Beispiel 2

Analog Beispiel 1, jedoch unter Verwendung von 219 mg (1 mmol) (Z)-2-N-Acetylaminocrotylsäuremethylester zur Vorhydrierung mit dem in Beispiel 1 genannten Rhodium (II)-chelate werden nach Zusatz von 300 mg des in Beispiel 1 genannten Sulfonsäuregruppen tragenden Kieselgels nach einstündigem Rühren bei 25°C 97,7% der Gesamtrhodiummenge als Komplex auf dem Träger gebunden. Der auf diese Weise gewonnene heterogene Katalysator erlaubt die wiederholte quantitative Hydrierung von je 219 mg (1 mmol) (Z)-2-N-Acetylaminocrotylsäuremethylester mit gleichbleibender Enantioselektivität zu 94,6 ± 0,3% ee (S)-N-Acetylphenylalaninmethylester, wobei die Trenn- und Waschoperationen analog zu Beispiel 1 durchgeführt wurden:

Einsatz	Halbwertszeit t/2 min	% ee (S)	Rhodiumverlust %
1	28	94,5	0,5
2	29	94,8	0,1
3	36	94,2	2,4
4	45	94,9	1,9
5	48	94,8	1,0
Ø		94,6 ± 0,3	Σ 5,9%

Beispiel 3

Analog Beispiel 1, jedoch unter Verwendung von 300 mg eines Sulfonsäuregruppen tragenden Kieselgels mit Teilchengröße von 0,063 bis 0,200 mm und einer Kapazität von 0,88 meq $-\text{SO}_3\text{H}/\text{g}$ Träger, welcher auf die in Beispiel 1 angegebene Weise aus kommerziell erhältlichem Kieselgel 100 (Merck) mit einer Gesamtoberfläche von $565\text{ m}^2/\text{g}$, einer Oberfläche von $95\text{ m}^2/\text{g}$ für Poren, deren Durchmesser über 10 nm liegt, einem mittleren Porendurchmesser von 7,5 nm und einem Gesamtporenvolumen von $1,3\text{ cm}^3/\text{g}$ dargestellt wurde, wird beim Einsatz zur Komplexfixierung und wiederholten Hydrierung von jeweils 143 mg (1 mmol) 2-N-Acetylaminoacrylsäuremethylester folgendes Ergebnis für N-Acetylalaninmethylester erhalten:

Einsatz	Halbwertszeit t/2 min	% ee Verlust (S) % Rh	Einsatz	Halbwertszeit t/2 min	% ee (S)	Verlust % Rh
1	2,2	94,1	11	2,5	94,1	7,2
2	2,3	93,8	12	2,7	94,2	
3	2,3	93,8	13	2,5	94,3	
4	2,0	94,0	14	3,0	94,1	
5	2,7	94,3	15	2,5	94,2	
6	2,3	94,1	16	2,7	94,3	
7	3,5	94,0	17	3,3	94,3	
8	2,4	94,0	18	3,4	94,2	
9	2,7	94,1	19	3,3	94,6	
10	2,7	94,0	20	3,5	94,4	
			Ø			94,1 ± 0,2

Beispiel 4

Analog Beispiel 3, jedoch unter Verwendung von 219 mg (1 mmol) (Z)-2-N-Acetylaminozimtsäuremethylester sowohl zur homogenen Vorhydrierung als auch zur nachfolgenden Hydrierung mit dem heterogenisierten Katalysator werden bei quantitativem Umsatz mit einer Halbwertszeit von 58 min 94,6 % ee (S)-N-Acetylphenylalaninmethylester erhalten, wobei 2,2 % des eingesetzten Rhodiums ausgewaschen werden.

Beispiel 5

Komplexvorhydrierung und -immobilisierung erfolgen analog Beispiel 4. Die heterogen katalysierte Hydrierung von (Z)-2-N-Acetylaminozimtsäuremethylester wird dann jedoch bei 40°C durchgeführt und ergibt bei sechsmaliger Wiederholung eine Enantioselektivität von 93,3 ± 0,1 % ee (S)-N-Acetylphenylalaninmethylester:

Einsatz	t/2 min	% ee (S)	Rhodiumverlust %
1	34	93,4	7,0
2	38	93,3	
3	54	93,3	
4	77	93,3	6,3
5	92	93,5	
6	125	93,2	
Ø			93,3 ± 0,1

Beispiel 6

Analog Beispiel 4, jedoch unter Verwendung von 9,6 mg (0,01 mmol) Rhodium (phenyl-4,6-O-isopropyliden- 2,3-O-bis(diphenylphosphino)-β-D-glucopyranosid) ((Z,Z)-cycloocta-1,5-dien)]-tetrafluoroborat als Präkatalysator wird bei einer Halbwertszeit von 55 min quantitativ N-Acetylphenylalaninmethylester mit einer Enantioselektivität von 94,5 % ee (S)-Produkt erhalten, wobei 2,3 % des eingesetzten Rhodiums ausgewaschen werden.

Beispiel 7

Analog Beispiel 4, jedoch unter Verwendung einer in situ hergestellten Präkatalysatorlösung aus 4,06 mg (0,01 mmol) $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$ und 7,13 mg (0,01 mmol) Phenyl-4,6-O-(R)-benzyliden-2,3-O-bis(diphenylphosphino)-β-D-glucopyranosid in 15 ml Methanol erhält man bei einer Halbwertszeit von 58 min quantitativ N-Acetylphenylalaninmethylester mit einer Enantioselektivität von 94,3 % ee (S)-Produkt, wobei 2,1 % des eingesetzten Rhodiums ausgewaschen werden.

Beispiel 8

300 mg des durch Ionenaustausch mittels einer 3%igen Natriumchloridlösung vorbeladenen Sulfonsäuregruppen tragenden Kieselgels aus Beispiel 3 werden auf einer kleinen Säule unter anaeroben Bedingungen mit einer Lösung von 9,22 (0,01 mmol) $[\text{Rhodium (phenyl-2,3-O-bis(diphenylphosphino)-β-D-glucopyranosid) ((Z,Z)-cycloocta-1,5-dien) }]-\text{tetrafluoroborat}$ in 15 ml beladen, dreimal mit je 5 ml Methanol gewaschen und anschließend im Vakuum getrocknet. 95 % des eingesetzten Rhodiumkomplexes werden auf diese Weise immobilisiert. Die Gesamtmenge des heterogenisierten Katalysators wird in einem Hydriergefäß in Gegenwart von 219 mg (1 mmol) (Z)-2-N-Acetylaminozimtsäuremethylester sekuriert und mit 15 ml Methanol suspendiert. Bei 25°C wird unter Normaldruck innerhalb von 40 min quantitativ zu N-Acetylphenylalaninmethylester hydriert, wobei die Halbwertszeit 8 min und der Enantiomerenüberschuß 94,2 % (S)-Produkt beträgt.

Beispiel 9

Analog Beispiel 4, jedoch unter Verwendung von 9,2 mg (0,01 mmol) [Rhodium (phenyl-2,3-O- bis(diphenylphosphino)- β -D-glucopyranosid) ((Z,Z)-cycloocta-1,5-dien)]-tetrafluoroborat als Präkatalysator wird bei einer Halbwertszeit von 37 min N-Acetylphenylalaninmethylester quantitativ mit einer Enantioselektivität von 94,6% ee (S)-Produkt erhalten, wobei 0,8% des eingesetzten Rhodiums ausgewaschen werden.

Beispiel 10

Analog Beispiel 9, jedoch unter Einsparung der Vorhydrierung kommt man zum gleichen Ergebnis.

Beispiel 11

Analog Beispiel 9, indem man jedoch sowohl die Vorhydrierung als auch die Hydrierung in jeweils 15 ml Benzen an Stelle des Methanols durchführt, wird N-Acetylphenylalaninmethylester quantitativ mit einer Enantioselektivität von 90,0% ee (S)-Produkt erhalten, wobei 0,5% des eingesetzten Rhodiums ausgewaschen werden und die Halbwertszeit 61 min beträgt.

Beispiel 12

Analog Beispiel 4, jedoch unter Verwendung von 9,07 mg (0,01 mmol) [Rhodium (2,3-O-bis(diphenylphosphino)- β -D-glucopyranosilbenzol) ((Z,Z)-cycloocta-1,5-dien)]-tetrafluoroborat als Präkatalysator wird bei einer Halbwertszeit von 39 min N-Acetylphenylalaninmethylester quantitativ mit einer Enantioselektivität von 94,3% ee (S)-Produkt erhalten, wobei 2,4% des eingesetzten Rhodiums ausgewaschen werden.

Beispiel 13

300 mg des durch Ionenaustausch mittels einer 10%igen Lithiumchloridlösung vorbeladenen Sulfonsäuregruppen tragenden Kieselgels aus Beispiel 3 werden zu einer unter Zusatz von 9,2 mg (0,01 mmol) [Rhodium (phenyl-2,3-O-bis(diphenylphosphino)- β -D-glucopyranosid) ((Z,Z)-cycloocta-1,5-dien)]-tetrafluoroborat bei 25°C unter Normaldruck mit Wasserstoff durchhydrierten Lösung von 219 mg (1 mmol) (Z)-2- N-Acetylaminosäuremethylester in 15 ml Methanol gegeben, wobei nach zweistündigem Rühren unter Argon 60% der Gesamtrhodiummenge als Komplex auf dem Träger fixiert sind. Dekantation und Waschen des heterogenen Kontaktes erfolgen analog Beispiel 1. Nach erneuter Zugabe von 219 mg (1 mmol) (Z)-2- N-Acetylaminosäuremethylester und 15 ml Methanol wird bei 25°C unter Normaldruck hydriert, wobei innerhalb von 90 min quantitativer Umsatz zu N-Acetylphenylalaninmethylester mit einem Enantiomerenüberschuß von 94,7 \pm 0,5% ee (S)-Produkt erfolgt. 3,9% des immobilisierten Rhodiums werden dabei ausgewaschen, die Halbwertszeit beträgt 14 min.

Beispiel 14

Analog Beispiel 13 wird mit 9,33 mg (0,01 mmol) des Präkatalysators [Rhodium(phenyl-2,3-O- bis(diphenylphosphino)- β -D-glucopyranosid) ((Z,Z)-cycloocta-1,5-dien)]-hydrogensulfat verfahren, wobei (S)-N-Acetylphenylalaninmethylester mit 95,1% ee bei einer Halbwertszeit von 14 min und einer Rhodiumauswaschung von 3,5% erhalten wird.

Beispiel 15

Analog Beispiel 13 wird mit 10,1 mg (0,01 mmol) des Präkatalysators [Rhodium(phenyl-4,6-O-(R)-benzyliden-2,3-O-bis(diphenylphosphino)- β -D-glucopyranosid) ((Z,Z)-cycloocta-1,5-dien)]-tetrafluoroborat verfahren, wobei (S)-N-Acetylphenylalaninmethylester mit 90,0% ee bei einer Halbwertszeit von 26 min und einer Rhodiumauswaschung von 3,7% erhalten wird.

Beispiele 16 bis 25

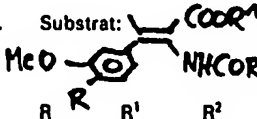
Analog Beispiel 13 werden unter Variation des am Träger durch Austausch gebundenen Kations Y⁺ sowie des verwendeten Lösungsmittels bzw. der Temperatur nachfolgende Ergebnisse erhalten.

Bei- spiel Nr.	Y ⁺	Lösungs- mittel	Zeit des Aufziehens h	nicht immo- bilisiertes Rh (%)	Einsatz d. hetero- genen	Temp. °C	ausge- wasche- nes Rh %	t/2 min	% ee (S)
13	Li ⁺	MeOH	2	40	1	25	3,9	14	95,1
16	Li ⁺	i-PrOH	2	12	1	25	1,4	10	93,1
17	Li ⁺	THF	2	19	1	25	2,4	20	93,4
18	Li ⁺	Benzen	5	20	1	25	2,3	29	92,6
		Benzen			2	25	2,9	53	85,2
19	Na ⁺	MeOH	2	24	1	25	1,9	8	94,9
		MeOH			2	25	3,1	10	94,7
20	Na ⁺	MeOH	1	27	1	40	0,9	8	93,6
		MeOH			2	40	2,0	8	93,2
		MeOH			3	40	2,4	10	93,4

Bei- spiel Nr.	Y ⁺	Lösungs- mittel	Zeit des Aufziehens h	nicht immo- bilisiertes Rh (%)	Einsatz d. hetero- genen	Temp. °C	ausge- wasche- nes Rh %	t/2 min	% ee (S)
21	K ⁺	MeOH	2	20	4	40	3,7	11	93,4
		MeOH			1	25		8	94,5
		MeOH			2	25		9	95,2
		MeOH			3	25		10	95,1
22	NH ₄ ⁺	MeOH	2	18	1	25	4,3	7	94,4
		MeOH			2	25		8	94,0
		MeOH			2	25		8	94,6
23	NMe ₄ ⁺	MeOH	2	29	1	25	4,8	7	94,9
		MeOH			2	25		8	94,6
24	NBu ₄ ⁺	MeOH	2	5	1	25	1,4	17	94,2
25	NMe(Decyl) ₃ ⁺	MeOH	2	1	1	25	4,0	52	93,5

Beispiel 26 bis 33

Analog Beispiel 13 werden unter Variation des am Träger durch Austausch gebundenen Kations Y⁺ sowie des verwendeten Substrates bzw. der Temperatur nachfolgende Ergebnisse erhalten, wobei zunächst zur Vorhydrierung generell (Z)-2-N-Acetylaminosäuremethylester eingesetzt wird:

Bei- spiel Nr.	Y ⁺	nicht immo- bilisiertes Rh (%)	Einsatz d. heterog. Kontaktes	Temp. °C	Substrat: 				ausge- wasche- nes	t/2 min	% ee (S)
26	Na	23	1	25	MeO	Me	Me		4,1	37	95,9
27	Na	17	1	25	MeO	Et	Me		4,3	19	94,2
28	Na	18	1	25	AcO	Ms	Me		7,2	11	96,3
29	Na	38	1	25	MeO	Me	Ph		1,7	15	84,8
30	Na	30	1	40	MeO	Me	Me		6,1	26	91,8
31	Na	26	1	40	MeO	Et	Me		4,3	43	92,5
32	Na	27	1	40	AcO	Me	Me		10,1	34	93,5
33	Na	18	1	40	MeO	Me	Ph		3,0	12	83,8

Beispiel 34

300 mg eines Heterogenkatalysators nach Beispiel 8 enthaltend 0,01 mmol Rhodiumkomplex werden zur Hydrierung von 2,19 mg (10 mmol) (Z)-2-N-Acetylaminosäuremethylester in einem Autoklaven mit Tefloneinsatz plaziert. In 15 ml Methanol werden unter einem Wasserstoffdruck von 10 MPa bei Zimmertemperatur innerhalb von 15 Stunden bei 98%igem Umsatz 92,4% ee (S)-N-Acetylphenylalaninmethylester erhalten. 3,2% des eingesetzten Rhodiums werden dabei ausgewaschen.

Beispiel 35

1000 mg eines Trägers, der bis auf die erhöhte Kapazität von 1,08 meq -SO₃H pro g völlig dem aus Beispiel 3 entspricht und der analog zu Beispiel 19 mit Natriumionen vorbeladen worden war, wurden nach Beladung mit 0,01 mmol Rhodiumkomplex analog zu Beispiel 13 zur Hydrierung von 219 mg (1 mmol) Z-2-N-Acetylaminosäuremethylester in 15 ml Methanol bei 25°C unter Normaldruck eingesetzt und bei einer Halbwertszeit von 6 min innerhalb von 25 min durchhydriert zu N-Acetylphenylalaninmethylester mit einem Enantiomerenüberschuß von 94,3 ± 0,5% ee (S)-Produkt. 2,3% des immobilisierten Rhodiums wurden dabei ausgewaschen.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ ~~FADED TEXT OR DRAWING~~
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ ~~LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT~~
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.